

# DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS

(Distilbène, Stilboestrol-Borne, diethylstilbestrol)

## RÉSUMÉ DU GUIDE PRATIQUE pour les professionnels de santé et les "familles DES"

L'exposition au DES : une "maladie rare",  
dont les conséquences évoluent.  
Le DES est un modèle de perturbateur endocrinien.

### POURQUOI PARLER ENCORE DU DES ?

Il a été prescrit en France de 1950 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches et d'autres complications de grossesse, mais il s'est avéré inefficace. Des effets indésirables sont apparus à partir des années soixante dix : cancers (adénocarcinome à cellules claires du col de l'utérus ou du vagin ou ACC) puis anomalies de la fertilité et des grossesses chez les «filles DES», exposées *in utero*.

**L'histoire du DES n'est pas close ; les conséquences de cette exposition évoluent pour les trois générations, ce qui incite à poursuivre les recherches.**

En France :

- 200 000 femmes ont pris du DES lors de leur(s) grossesse(s) entre 1950 et 1977, constituant la « 1<sup>ère</sup> génération DES » : les « mères DES ».
- 160 000 enfants exposés *in utero* sont nés, « 2<sup>ème</sup> génération DES » : ce sont les « filles et fils DES », âgés de 43 à 70 ans en 2020.
- Environ 300 000 « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », ont moins de 50 ans en 2020. C'est la « 3<sup>ème</sup> génération DES ».

### POURQUOI CE GUIDE PRATIQUE ?

**Les complications de l'exposition au DES font partie des « maladies rares » pour lesquelles l'information des professionnels de santé est difficile**, d'autant plus que les générations de praticiens à même de prendre en charge ces pathologies se renouvellent.

**C'est à partir de ce constat qu'est né ce projet** : l'association Réseau D.E.S. France et son conseil scientifique ont élaboré ce document de synthèse des connaissances actuelles.

Ce « résumé » ainsi que la version complète de 28 pages peuvent être téléchargés à partir du site de l'association : [www.des-france.org](http://www.des-france.org). Ces documents sont destinés à **favoriser l'échange d'informations entre professionnels de santé et « familles DES »**.

### REMARQUE PRÉALABLE

Si l'énumération de toutes les complications possibles du DES peut être impressionnante, il faut rappeler que **la grande majorité des membres de « familles DES » ne subiront aucun effet de cette exposition.**

# CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION ET PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE, POUR CHAQUE GÉNÉRATION.

A

## 1<sup>ÈRE</sup> GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté, multiplié par environ 1,35. Il est proposé de suivre les recommandations du programme national de dépistage de la Haute Autorité de Santé (HAS) : à ce jour, mammographie tous les deux ans, de 50 à 74 ans.

B

## 2<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATION

### «FILLES DES», exposées *in utero*

#### Conséquences du DES :

- malformations de l'utérus, en « T », hypoplasique (de petite taille) et malformations du col de l'utérus,
- troubles de la fertilité et complications de grossesse (grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés),
- augmentation modeste du risque de cancer du sein
- taux de dysplasies de haut grade (lésions précancéreuses) du col de l'utérus ou du vagin multiplié par deux,
- risque éventuel d'un cancer particulier (Adénocarcinome à Cellules Claires ou ACC) du col ou du vagin à un âge avancé, alors qu'il était observé avant 30 ans.
- augmentation du risque d'accident cardiaque, maladie coronaire et infarctus du myocarde. Voir page 17 de la version complète de ce Guide.

#### Propositions de prise en charge :

##### Suivi gynécologique annuel

##### → Examen des seins

##### → Examen gynécologique :

- EXAMEN AU SPÉCULUM :
  - il peut retrouver les anomalies caractéristiques du DES : adénose, malformations du col ou du vagin,
  - examen du col et des parois vaginales à la recherche de lésions évoquant un ACC.

- TOUCHER VAGINAL : palper du col et des parois vaginales à la recherche d'un nodule. Ce palper est susceptible d'apporter le seul signe d'un ACC lorsque celui-ci est sous muqueux.
- DÉPISTAGE (FROTTIS) SPÉCIFIQUE  
En raison des risques accrus de dysplasie du col ou du vagin, et d'ACC chez les « filles DES », le dépistage diffère de celui de la population générale :
  - pour les dates :
    - dépistage annuel et non tous les 5 ans,
    - à poursuivre au-delà de 65 ans,
    - et après hystérectomie.
  - pour la méthode :
    - prélèvements au niveau du vagin en plus du prélèvement habituel au niveau du col,
    - examen cytologique en première intention (et non le test HPV, qui n'est pas adapté à l'ACC)
    - en milieu de recueil liquide.

##### Colposcopie (examen du col utérin à la loupe)

En cas de lésion suspecte ou de frottis anormal. Elle oriente éventuellement la biopsie (prélèvement d'un petit fragment).

##### Mammographie

En fonction du niveau de risque global comportant le risque lié au DES, modeste, et d'autres facteurs de risque éventuels, il conviendra de choisir entre dépistage « standard », mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans, ou un dépistage spécifique.

**Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexplicée ou d'anomalie des seins.**

##### Surveillance des grossesses

Avec des prescriptions en France jusqu'en 1977, quelques grossesses seront encore suivies dans les prochaines années.

Cette prise en charge est guidée par le diagnostic précoce d'une grossesse extra-utérine puis par la réduction du risque de fausse-couche tardive et de prématurité. Rappelons que l'assurance maladie a mis en place un **congé de type « maternité » spécifique** pour les grossesses chez les « filles DES » : indemnisation au taux maternité, dès le 1<sup>er</sup> jour d'arrêt de travail – Cerfa n°n° 51178#02.

##### Contraception

Les particularités sont détaillées page 17 de la version complète du guide pratique.

### «FILS DES», exposés *in utero*

Certaines **anomalies génitales** sont plus fréquentes chez eux : cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), kystes de l'épididyme (conduit entre le testicule et la prostate), hypospadias (orifice urinaire sous la verge) ou atrophie testiculaire. Ces anomalies sont bénignes. Elles ont été dépistées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant en bas âge.

**Fertilité** : après plusieurs études aux résultats discordants, la conclusion actuelle est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

**Cancer du testicule.** Après des publications discordantes, une méta-analyse publiée en 2019 trouve une augmentation de risque (x 3). Notons que cette augmentation de risque ne devrait plus concerner les « fils DES » qui, en France, en 2020, ont dépassé l'âge habituel de survenue de ce cancer (avant 40 ans).

### «FILLES et FILS DES», exposés *in utero* : effets psychiques

Une synthèse de 2011 de la *Revue Prescrire* apporte les conclusions suivantes sur ce sujet très débattu : l'exposition au DES *in utero* s'accompagne d'une **vraisemblable augmentation du risque de troubles psychiques** tels que dépression et troubles du comportement alimentaire.

C

## 3<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATION

En France, en 2020, cette "3<sup>e</sup> génération DES" a moins de 50 ans, avec un âge moyen de 22 ans.

### Enfants des «Filles DES»

#### A• Filles des « Filles DES »

- Fréquence accrue de règles irrégulières
- Pas d'augmentation de l'infertilité
- Augmentations modérées du taux de grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés, qui demandent à être réévaluées sur une plus large population.
- Cependant pas de récurrence des nombreux accidents de grossesse qui avaient été observés chez leurs mères, les "Filles DES".
- Un cas unique au monde de cancer ACC du col utérin a été publié en 2020. (voir version détaillée p 20)

Ces données incitent à poursuivre les recherches chez ces femmes encore jeunes.

En pratique, ces informations amènent à proposer un suivi habituel en gynécologie et pour la surveillance des grossesses.

Comme pour toute femme, consulter sans retard en cas de symptômes gynécologiques tels que des saignements inhabituels.

#### B• Fils des « Filles DES »

Il a été observé une multiplication par 5 environ de la fréquence des **hypospadias**.

Le taux de cryptorchidies était augmenté dans une étude. Noter que ces anomalies sont découvertes dès la naissance.

#### C• Filles et fils des « Filles DES »

**Atrésie de l'œsophage** (obstruction de l'œsophage). Deux études ont observé une augmentation significative de leur fréquence.

Il s'agit, là encore, d'une anomalie toujours découverte dès la naissance et opérée dans les premiers jours de vie.

**Malformations cardiaques.** Leur augmentation a été évoquée dans deux études mais de possibles biais incitent à une réévaluation de ce risque.

#### Infirmités Motrices Cérébrales (IMC)

Une forte élévation du taux d'IMC, liée à l'augmentation des naissances prématurées, a été rapportée dans une étude française. Cela représente la conséquence la plus sévère pour cette « troisième génération DES ».

#### Trouble du neuro-développement.

Une étude de 2018 a montré pour la première fois une augmentation significative des Troubles de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

### Enfants des «Fils DES»

Dans une étude française rétrospective de 2018, il a été observé une possible augmentation des anomalies génitales chez les garçons, cryptorchidie et pénis de petite taille. Il n'y avait pas d'augmentation des malformations génitales chez les filles.

Dans les deux sexes, il n'a pas été observé d'augmentation des malformations extra-génitales, en particulier digestives ou cardiaques.

# SYNTHÈSE : PRISE EN CHARGE PAR LE PRATICIEN

généraliste, gynécologue, obstétricien, sage-femme, pédiatre

Mise à jour Novembre 2020

Génération DES	Gynécologie	Obstétrique	Pédiatrie
« MÈRES DES »	Dépistage cancer du sein « standard »		
« FILLES DES »	Dépistage cancer du sein adapté au niveau de risque global Frottis annuel du col et du vagin (dysplasies, ACC)	Dépistage Grossesse Extra-Utérine  Prévention prématurité	
« FILS DES »			Cryptorchidie Kystes de l'épididyme Hypospadias Atrophie testiculaire
<b>ENFANTS DES « FILLES DES »</b>			
« Petites-filles »	Irrégularité des règles Suivi sans particularité	Sans particularité	
« Petits-fils »			Hypospadias Cryptorchidie ?
« Petites-filles » « Petits-fils »			Atrésie œsophage Cardiopathie ? Infirmité Motrice Cérébrale Troubles du neuro-développement ?
<b>ENFANTS DES « FILS DES »</b>			
« Petits-fils »			Cryptorchidie ? Hypoplasie du pénis ?

Mise à jour de Novembre 2020 ; ce document est régulièrement actualisé, n'hésitez pas à consulter [www.des-france.org](http://www.des-france.org) pour télécharger la dernière version.

**POUR EN SAVOIR PLUS, TÉLÉCHARGEZ  
LE GUIDE PRATIQUE DÉTAILLÉ (28 PAGES)**  
données scientifiques, recommandations, bibliographie

**[www.des-france.org](http://www.des-france.org)**  
RUBRIQUE PROFESSIONNELS DE SANTE

Anne LEVADOU

(Présidente de l'association)



Pr Michel TOURNAIRE

(membre du Conseil Scientifique de l'association)